

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

574

ANNEE 1967

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE^{N°}

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Daniel LEVY

Né le 2 janvier 1935 à Sidi-Bel-Abbès (Algérie)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LA MYELOFIBROSE ET L'ERYTHROBLASTOSE SPLENIQUE

DANS LES LEUCEMIES MYELOIDES CHRONIQUES

AVEC CHROMOSOME PHILADELPHIE.

Président : M. Jean BERNARD, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Daniel LEVY

Né le 2 janvier 1935 à Sidi-Bel-Abbès (Algérie)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LA MYELOFIBROSE ET L'ERYTHROBLASTOSE SPLENIQUE
DANS LES LEUCEMIES MYELOIDES CHRONIQUES
AVEC CHROMOSOME PHILADELPHIE.

Président : M. Jean BERNARD, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR. } Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR. } Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
—	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...
b) Professeurs à titre personnel :	
Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	SCHERRER (J.)
	KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :	MM.
Clinique carcinologique	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	BAUMANN (J.)
Cliniques chirurgicales	LEGER (L.)
	PATEL (J.)
	GOSSET (J.)
	SICARD (A.)
	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	GASTAIGNE (P.)
	DEPARIS (M.)
	MILLIEZ (P.)
	N...
Cliniques médicales	BARIÉTY (M.)
	DREYFUS (G.)
	CONTE (M.)
	KOURILSKY (R.)
	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
{ Baudelocque	MERGER (R.)
{ Saint-Antoine	VARANGOT (J.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	OFFRET (G.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	BREGEAT (P.)
— — (Cochin)	AUBRY (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	BROUET (G.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	MICHAUX (L.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	SÈZE (S. de)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	DECHAUME (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	GAULTIER (M.)
Clinique toxicologique (F. Vidal)	JUDET (R.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	ABOULKER (P.)
Clinique urologique (Cochin)	COUVELAIRE (R.)
— — (Necker)	LAPLANE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	DOMART (A.)
Sémiologie médicale (A. Chantin)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Lariboisière)	RAMBERT (P.)
— — (Pitié)	WOLFROMM (R.)
— — (Rothschild)	POILLEUX (F.)
Sémiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	{ ANDRÉ (R.)
	{ BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
Médecine	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHEL (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
	{ POLONOVSKI (Cl.)
Pédiatrie	{ ROYER (P.)
	{ KREIS (B.)
Pneumo-Phtisiologie	{ MEYER (A.)
Rhumatologie	{ DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique . . .	GOUYBON (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	GERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique . .	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque . .	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma femme,

A mon fils,

A mes parents,

A tous les miens.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549022_0043

A mon Maître Monsieur le Professeur Jean BERNARD.

Professeur de Clinique des Maladies du Sang.

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Commandeur de la Légion d'Honneur.

Qui m'a accueilli dans son Service et m'a
encouragé à me consacrer à la Recherche
Scientifique.

En témoignage de mon très respectueux dévoue-
ment.

A Monsieur le Professeur LACASSEAGNE

Président de la Ligue Nationale Française contre le Cancer.

Son aide m'a permis de mener à bien ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur J. TANZER.

Maître de Recherches à l'I.N.S.E.R.M.

Qui m'a initié à la Cytogénétique dans son
laboratoire et a rendu possible ce travail.

En témoignage de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé M. BOIRON.

En témoignage de ma profonde gratitude.

Au Professeur Agrégé Y. NAJEAN.

Aux Docteurs J. CHOME et J. RIPAULT.

Qui m'ont apporté l'aide précieuse de leur
expérience.

Avec toute ma reconnaissance.

I N T R O D U C T I O N

Il est classique de considérer que la biopsie médullaire et la ponction splénique apportent des éléments décisifs pour le diagnostic de leucémie myéloïde chronique ou de splénomégalie myéloïde. Ainsi, tous les grands traités d'hématologie opposent les résultats de ces deux explorations dans ces deux affections (1), (10), (21).

La pensée classique peut être résumée de façon schématique comme suit :

A - La biopsie médullaire :

I - Dans la leucémie myéloïde chronique :

1 - Il existe une hyperplasie du tissu hématopoïétique, qui est considérable puisque les cellules graisseuses qui occupent normalement le $1/3$ ou le $1/4$ des espaces médullaires disparaissent, et qui porte essentiellement sur la série granuleuse ; on en retrouve les cellules à tous les stades de maturation ; le pourcentage des cellules jeunes est notable.

2 - La série rouge, sans être peut-être réellement très diminuée, l'est en tous cas relativement.

3 - Les mégacaryocytes, en nombre normal ou même un peu augmenté, apparaissent donc relativement diminués.

4 - Mais surtout, charpente osseuse et trame réticulinique ne seraient pas modifiées.

II - Dans la splénomégalie myéloïde

1 - Les lésions histologiques les plus anciennement décrites sont la myélofibrose et l'ostéosclérose. Les lésions du stroma aboutissent à une fibrose progressive. Au minimum, seule la trame argyrophile est accentuée ; cette hyperplasie du tissu réticulinique semble précéder et guider le développement des fibres collagènes. La sclérose peut avoir un aspect systématisé ou mutilant. Des travées de tissu fibreux vont d'une lamelle osseuse à l'autre, ou bien s'effilochent entre les cellules hémopoïétiques. Dans les trousseaux de fibrose, on reconnaît des fibroblastes allongés, mais aussi des mégacaryocytes et d'autres cellules hématopoïétiques laminées entre les fibres. Plus tard encore, toutes les cellules sanguines ont disparu, il ne subsiste que du tissu fibreux. Toutes ces lésions rendent compte de la pauvreté du myélogramme.

2 - Mais récemment, on a appris à reconnaître des stades moins évolués ; l'hyperplasie des cellules hématopoïétiques est presque aussi importante que dans la leucémie myéloïde chronique, mais elle est toutefois plus bigarrée et affecte souvent les trois lignées, granuleuse, érythroblastique, mégacaryocytaire, cette dernière est souvent plus exubérante. La trame de réticuline peut être soit très modérément hyperplasique, soit même entièrement normale.

B - Quant à la ponction splénique, on considère qu'elle apporte un élément diagnostique surtout par le nombre des érythroblastés présents sur le frottis.

1 - Dans la leucémie myéloïde chronique, il existe très peu d'érythroblastés, mais un grand nombre de cellules granuleuses.

II - Inversement, dans la splénomégalie myéloïde, le splénogramme montre la présence d'éléments de la série granuleuse, mais surtout l'existence d'une érythroblastose très notable ; en effet, dans $2/3$ des cas, le rapport E/Gr. est supérieur à 1.

Au départ, nous avons été amenés à recourir à l'examen histologique de la moëlle et au splénogramme pour les cas du diagnostic difficile. Ils nous ont démontré que ce schéma n'est pas toujours vérifié.

Aussi avons-nous fait une étude systématique de l'histologie médullaire par biopsie et de l'érythroblastose splénique par fixation splénique du fer radioactif pour une série de malades atteints de leucémie myéloïde chronique.

MALADES ET METHODES

MALADES.

Notre étude a porté sur 100 malades atteints de leucémie myéloïde chronique.

Le plus souvent, les seules données cliniques et hématologiques permettaient d'affirmer sans équivoque le diagnostic :

- hyperleucocytose importante, souvent supérieure à 100.000 par mm³
- anémie normochrome normocytaire en général modérée,
- thrombocythémie normale ou augmentée,
- sur le myélogramme, très riche, existe une énorme prédominance des granulocytes,
- enfin, splénomégalie nette, associée ou non à une hépatomégalie.

Ailleurs, le diagnostic était moins évident :

- hyperleucocytose moins franchement élevée,
- thrombocytose très forte,
- splénomégalie extrêmement importante et dure.

Mais le chromosome Philadelphie a toujours permis d'affirmer la leucémie myéloïde chronique.

De plus, même dans les cas typiques sur le plan hématologique, mais où l'on retrouvait des anomalies inhabituelles à l'histologie médullaire ou à l'examen isotopique, le diagnostic a été confirmé par l'étude cytogénétique qui montrait la présence du chromosome Philadelphie dans les cellules médullaires.

La plupart de ces malades (79/100 n'avaient pas été traités ; les autres étaient suivis depuis un temps variable (6 semaines à 11 ans).

M E T H O D E S

A - LA BIOPSIE MEDULLAIRE (*)

Le fragment médullaire a toujours été prélevé à l'épine iliaque postéro-supérieure, sous simple anesthésie locale, grâce à des trocards munis d'un mandrin pointu.

L'opercule cortical de la carotte obtenue est enlevé. Après fixation dans le liquide de Bouin et inclusion par les méthodes habituelles, les lames sont colorées par le trichrome de Masson à l'érythrosine-éosino-safran, et par la méthode de Foot qui permet d'apprécier l'état du réseau réticulinique.

B - ETUDE DE L'ERYTHROBLASTOSE SPLENIQUE

Peu de splénogrammes ont été pratiqués. Nous avons surtout étudié la fixation splénique du fer radio-actif, selon la technique décrite par NAJEAN, DRESCH et Jean BERNARD (**).

Après injection de 0,3 microcurie par kg. de fer 59 par voie intraveineuse, le comptage externe au niveau de la rate se fait dans les heures qui suivent (16).

L'on peut ainsi apprécier l'existence d'une métaplasie érythroblastique splénique.

Cette méthode a l'avantage d'explorer un plus grand secteur de l'organe.

L'importance de cette métaplasie est difficile à établir par cette technique. Nous n'avons distingué que deux types de fixation : forte, ou faible ; mais nous ne sommes pas encore en mesure d'établir des corrélations entre ces résultats et ceux du splénogramme.

(*) - La totalité des lames a été revue à l'occasion de ce travail par le Docteur RIPAULT.

(**) - Le Professeur NAJEAN a repris pour nous l'interprétation de l'ensemble des examens isotopiques.

Enfin, dans tous les cas, il a été procédé à l'enregistrement simultané de la fixation osseuse au niveau du sacrum, de la fixation osseuse au niveau du sacrum et de la fixation hépatique.

oOo

R E S U L T A T S

Au total, 100 malades ont eu une biopsie médullaire, mais 45 seulement d'entre eux ont eu une étude isotopique.

Les résultats peuvent donc être décomposés de la manière suivante :

- dans le groupe des 45 malades qui ont eu une biopsie médullaire et une étude de la fixation splénique du fer radio-actif,
 - 14 ont une fibrose médullaire et une érythroblastose splénique (31 %)
 - 13 présentent une érythroblastose splénique sans myélofibrose (28 %),
 - 2 seulement ont une myélofibrose sans érythroblastose (4 %),
 - 16 malades enfin n'ont ni myélofibrose ni érythroblastose (35 %).
- Parmi les 55 malades qui n'ont eu qu'une biopsie médullaire, 12 ont une fibrose médullaire et 43 n'en ont pas.

Ainsi, la fréquence de la myélofibrose est globalement de 28 %, celle de l'érythroblastose splénique de 27/45.

Plus précisément, l'anomalie du tissu de soutien constatée a été :

- une augmentation de la trame de réticuline dans 8 cas,
- une véritable myélofibrose dans 20 cas (exceptionnellement associée à une ostéosclérose : 2 cas).

Quant à l'importance de l'érythroblastose splénique appréciée par la fixation du fer 59, elle a été estimée très marquée dans 19 cas et modérée dans 8 cas.

La répartition de ces anomalies selon l'existence ou non d'un traitement antérieur est la suivante :

- Dans notre série de 100 malades, 79 n'avaient pas été traités :

- . pour 12 d'entre eux, les deux anomalies étaient retrouvées ; mais une fibrose médullaire vraie existait 7 fois, une augmentation de la trame réticulinique 5 fois. L'érythroblastose splénique était très marquée dans 8 cas et modérée dans les 4 autres cas.
- . 11 malades non traités n'avaient pas de myélofibrose ; la fixation splénique du fer était importante pour 8 d'entre eux et faible pour les 3 autres,
- . 2 fois seulement, il existait une myélofibrose mais pas d'érythroblastose et il s'agissait dans ces 2 cas d'une vraie myélofibrose.
- . Dans 16 cas, il n'y avait ni myélofibrose ni érythroblastose splénique,
- . enfin, pour les 38 malades non traités qui n'ont eu qu'une biopsie médullaire, 5 présentaient une fibrose nette, et 2 une hyperplasie du tissu réticulinique.

- L'effectif du groupe des malades antérieurement traités est de 21 :

- . 2 ont une myélofibrose avec érythroblastose splénique forte (1 fois), ou faible (1 fois),
- . 2 aussi ont une forte érythroblastose mais pas de fibrose médullaire ;
- . 17 n'ont eu qu'une biopsie médullaire qui a montré une myélofibrose dans 4 cas, une hyperplasie de la trame de réticuline dans 1 cas.

Pour les malades non traités, la fréquence de la myélofibrose est donc de 21/79 soit 27 % ; dans 9 % des cas, il s'agit d'une hyperplasie du réseau de réticuline ; dans 18 % des cas, la fibrose est de type collagène.

Pour ces mêmes malades, l'érythroblastose se rencontre avec une fréquence minimum de 23/79, soit 29 % ; elle est forte dans 20 % des cas. En fait, cette érythroblastose est bien plus fréquente car elle a été retrouvée 23 fois pour les 41 malades non traités qui ont eu les deux épreuves, et le chiffre obtenu est alors de 54 %.

Enfin, l'association des deux anomalies est de 12/41, soit 29 %.

Chez les malades antérieurement traités, la fréquence de la myélofibrose est de 7/21, celle de l'érythroblastose splénique de 4/21.

L'ensemble de ces résultats est regroupé de façon schématique dans les tableaux n° 1, 2 et 3.

D I S C U S S I O N

Ainsi, une fibrose médullaire, soit collagène, soit sous la forme d'une hyperplasie de la trame réticulinique, paraît extrêmement fréquente dans la leucémie myéloïde chronique. Une érythroblastose splénique forte est également fréquente, sans doute plus fréquente qu'on ne l'imaginait classiquement ; elle peut être très importante dans certains cas, puisque l'épreuve de la fixation splénique du fer radio-actif la signale comme élevée dans 2/3 des cas, et ne peut la distinguer de celle d'une splénomégalie myéloïde.

Il convient de remarquer que l'érythroblastose splénique peut exister sans fibrose médullaire avec une fréquence assez grande (13/45), alors que l'inverse, sur une petite série toutefois, nous semble rare (2/45). L'association, par contre, est fréquente.

On a recherché l'influence des traitements et de la durée de l'évolution sur les deux anomalies étudiées.

En effet, certains auteurs ont invoqué le rôle possible de la thérapeutique dans le développement de la fibrose médullaire. SMALLEY (19) pense que la longueur de l'évolution est responsable de la "transformation d'une leucémie myéloïde chronique avec chromosome Philadelphie en myélofibrose avec métaplasie myéloïde". LINMAN (14) semble avoir la même opinion. Mais HUNSTEIN (9), OLINER (17), RIEDER (18) et bien d'autres attribuent à la thérapeutique une influence fondamentale dans le développement de la fibrose.

Il est indiscutable que, dans quelques cas, l'histologie médullaire se modifie avec le temps et le traitement (Cas n° 6). Mais, à l'inverse, des malades non encore traités et pour lesquels rien ne permet de penser que la maladie

évoluait depuis très longtemps ont une réticuline augmentée (7/79), une fibrose vraie (14/79), une érythroblastose splénique forte (16/41) ou l'association de ces deux anomalies (12/41).

Enfin, érythroblastose splénique et myélofibrose ne semblent pas avoir d'incidence pronostique car la durée de vie de nos malades est comprise entre 5 mois et 6 ans.

Il résulte de ces données que l'érythroblastose splénique est si fréquente et souvent d'une telle importance au cours de la leucémie myéloïde chronique qu'elle ne nous apparaît pas pouvoir constituer un élément contre le diagnostic de leucémie myéloïde chronique.

D'autre part, la fibrose médullaire est, elle aussi, très commune. Elle ne paraît pas posséder en soi de caractères particuliers. Cependant, pour un oeil exercé, le type de la prolifération cellulaire permet tout de même de porter le diagnostic de "leucémie myéloïde chronique avec fibrose" dans les cas typiques avec hyperplasie granuleuse presque pure. Mais on sait la fréquence des hypermégacaryocytoses dans les leucémies myéloïdes chroniques et même la possibilité, beaucoup plus rare cependant, d'une prolifération de la série rouge.

Et, si nous rejoignons quelques constatations éparses d'existence de fibrose au cours des leucémies myéloïdes chroniques, les conclusions des auteurs, qui l'attribuent à la longueur de l'évolution ou à l'influence du traitement, ne nous semblent pas justifiées.

Quant à l'érythroblastose splénique, il ne semble pas qu'existent dans la littérature des données de cet ordre.

D'un autre côté, dans la splénomégalie myéloïde, on sait que l'érythroblastose splénique semble certes toujours être présente, mais la fibrose médullaire n'exister que sous forme d'une hyperplasie du réseau réticulinique, ou, bien plus, faire assez souvent totalement défaut.

VALEUR DIAGNOSTIQUE

Dès lors, quels sont donc les meilleurs critères diagnostiques entre leucémie myéloïde chronique et splénomégalie myéloïde ?

1 - Sur la biopsie médullaire, il est surtout important de considérer les cellules hématopoïétiques ; en effet, il existe une atteinte des trois lignées dans la splénomégalie myéloïde, et essentiellement de la lignée granuleuse dans la leucémie myéloïde chronique.

Toutefois, si l'hyperplasie granuleuse se rencontre relativement rarement à l'état pur dans la splénomégalie myéloïde, la panmyélose, par contre, est relativement fréquente dans la leucémie myéloïde chronique.

2 - L'érythroblastose splénique est classiquement forte dans la splénomégalie myéloïde, et absente dans la leucémie myéloïde chronique. Mais nous avons vu toutes les réserves qu'il fallait apporter à cette conception.

3 - Le taux de la phosphatase alcaline leucocytaire est presque toujours très bas dans la leucémie myéloïde chronique, ne s'élevant que lors de la transformation aiguë ou des périodes d'aplasie. Il est le plus souvent élevé dans la splénomégalie myéloïde (20), mais il est de nombreuses exceptions.

4 - Le taux de la vitamine B12 sérique, dont nous n'avons pas l'expérience, serait assez spécifique de la leucémie myéloïde chronique (2), ou beaucoup plus discutable.

5 - Enfin, l'histaminémie n'aurait aucune spécificité (7).

6 - Par contre, on s'accorde pour considérer que la présence du chromosome Philadelphie permet d'affirmer de façon décisive le diagnostic de leucémie myéloïde chronique.

Si l'on accepte ce qui a été dit précédemment de la relative fréquence d'une myélofibrose au cours de la leucémie myéloïde chronique, on peut ainsi expliquer la plupart des cas de la littérature présentés comme des splénomégalias myéloïdes avec chromosome Philadelphie ; il s'agit en fait de leucémies myéloïdes chroniques, tout à fait typiques par ailleurs, avec myélofibrose plus ou moins importante.

Un seul cas pourrait réellement prêter à discussion : celui de FORRESTER (6) où l'hématologie semble bien témoigner d'une splénomégalie myéloïde ; mais ici c'est le chromosome Philadelphie qui est discutable ; en effet, l'étude cytogénétique ne porte que sur les cellules du sang cultivées en présence de phyto-hémagglutinine ; il pourrait donc s'agir des seuls lymphocytes qui présentent par hasard une lésion ressemblant à la délétion du chromosome Philadelphie.

Cette étude nous a permis de dégager la relative fréquence de la myélofibrose et de l'érythroblastose splénique dans des leucémies myéloïdes chroniques non encore traitées.

Il convient à présent de signaler que, dans tous les cas où l'épreuve au fer radio-actif mettait en évidence une érythroblastose splénique forte ou faible, la fixation osseuse de l'isotope au niveau du sacrum était nulle.

Par contre, nous n'avons pu mettre en évidence des éléments importants pour la discussion des relations entre la métaplasie myéloïde de la rate et la myélofibrose, qui sont tellement débattues dans les cas de splénomégalie myéloïde.

PHYSIO-PATHOLOGIE

La signification de ces deux anomalies dans la leucémie myéloïde chronique mérite quelques commentaires :

1 - La myélofibrose :

a - Il pourrait s'agir d'une prolifération simultanée du tissu conjonctif de la moëlle, le tissu réticulaire médullaire étant à l'origine aussi bien des cellules conjonctives que des cellules hématopoïétiques. Si l'on est assuré que les trois lignées de la moëlle sont porteuses du chromosome Philadelphie, et donc la cellule souche hématopoïétique, on ignore si les cellules réticulaires qui sont à l'origine du tissu conjonctif sont porteuses de cette anomalie.

b - Mais il pourrait également s'agir d'un processus réactionnel : de nombreux auteurs avaient pensé que cette fibrose pouvait être le résultat direct de l'action du traitement, ou bien qu'elle pouvait succéder à la nécrose des cellules, hématopoïétiques induites par la thérapeutique. Mais, comme nous l'avons dit amplement, ces lésions s'observent dans des cas non traités, on ne peut plus guère conserver que la première hypothèse.

2 - Quant à l'érythroblastose splénique, deux mécanismes pourraient être possibles :

a - Il pourrait s'agir d'une érythroblastose vicariante : dans cette conception, quelque peu finaliste, l'érythroblastose splénique pourrait compenser un étouffement de la lignée rouge intra-médullaire résultant de la seule hyperplasie granuleuse ou du développement d'une fibrose médullaire. En faveur de cette hypothèse, on a constaté une corrélation inverse entre l'importance de la fixation splénique et de la fixation osseuse.

b - Le trouble pourrait être primitif. En faveur de cette hypothèse, nous savons en tous cas que 13 malades ont une érythroblastose splénique (forte pour 10 d'entre eux) alors que la biopsie médullaire ne montre pas de fibrose, et que 2 malades ayant une myélofibrose importante n'ont pas d'érythroblastose splénique.

Les faits rapportés rapprochent sans doute leucémie myéloïde chronique et splénomégalie myéloïde ; mais, dans notre opinion, qui est celle de très nombreux auteurs, ces deux affections, notamment en raison de l'existence du chromosome Philadelphie doivent être distinguées formellement l'une de l'autre.

Permettent-ils de reprendre la discussion des relations entre la métaplasie myéloïde de la rate et la myélofibrose de la splénomégalie myéloïde ? Ils seraient plutôt en faveur, si l'analogie est justifiée entre les deux maladies, du caractère primitif de l'érythroblastose splénique dans la splénomégalie myéloïde ; c'est d'ailleurs l'opinion qui prévaut actuellement.

C O N C L U S I O N

Au total, cette étude semble montrer que la valeur des deux critères diagnostiques considérés comme pratiquement absolus entre leucémie myéloïde chronique et splénomégalie myéloïde, myélofibrose et érythroblastose splénique étant en faveur de cette dernière maladie, doit être sérieusement discutée.

En effet, nous avons vu que la myélofibrose est révélée par la biopsie médullaire dans 28 % des cas de leucémie myéloïde chronique, et qu'une érythroblastose splénique est mise en évidence par l'épreuve au radio-fer dans environ 1/3 des cas de cette affection.

Il est incontestable que, dans certains cas, la longueur de l'évolution ou la durée et l'importance du traitement ont un rôle certain. Mais, pour notre série de malades non traités, la fréquence de la myélofibrose était de 27 % et celle de l'érythroblastose splénique de 54 % ; la fréquence de l'association de ces deux anomalies était de 29 %.

On peut formuler de nombreuses hypothèses pour expliquer l'existence d'une myélofibrose ou d'une érythroblastose splénique dans une leucémie myéloïde chronique. Nous en avons évoqué quelques unes. Il semble que le lot de nos malades qui possède une rate très érythropoïétique alors que la moëlle ne présente pas de fibrose permet de repousser l'hypothèse d'une vicariance splénique.

Ainsi donc, la leucémie myéloïde chronique pourrait être, même à son début, une maladie beaucoup plus diffuse qu'on ne le croyait car elle comporte bien souvent une atteinte de la lignée rouge dans la rate et de la lignée conjonctive dans la moëlle osseuse.

A N N E X E

Nous avons cru utile de donner ici le résumé des observations des 14 malades qui ont une fibrose médullaire et une érythroblastose splénique.

Cas n° 1 - B.M. - 48 ans.

Leucémie myéloïde chronique découverte au mois de septembre 1965 ; la splénomégalie était importante, la leucocytose initiale atteignait 244.000. Le malade recevait un traitement par le Busulfan. Ce n'est qu'au mois d'août 1966 qu'il était vu dans le service et que l'on pratiquait une biopsie médullaire qui révélait une fibrose diffuse, et une épreuve au fer radio-actif qui montrait une forte fixation splénique.

Cas n° 2 - B.L. - 24 ans

Leucémie myéloïde chronique vue dans le service au mois d'octobre 1965, mais à la fin de l'année 1964, on aurait constaté, à LILLE, une splénomégalie et une anémie. Le malade, bâteleur, n'avait pas pris de traitement.

L'hémogramme montrait 3.000.000 de globules rouges, 480.000 plaquettes et 165.000 leucocytes avec une myélémie à 39 %.

La transformation aiguë survenait 2 mois plus tard, rapidement mortelle.

La biopsie médullaire pratiquée en poussée aiguë concluait alors : hyperplasie myéloïde globale associée à des phénomènes de dégénérescence cellulaire

et à une fibrose interstitielle importante ; aspect rappelant celui rencontré dans les splénomégalias myéloïdes.

L'épreuve au radio-fer : érythropoïèse splénique considérable ; foie et os quasi plats.

Le taux des phosphatases alcalines leucocytaires, à 6 au début, s'élevait à 60 lors de la transformation aiguë.

Cas n° 3 - C.P. - 47 ans.

Ce malade, vu pour la première fois au mois de décembre 1966, présentait une hyperleucocytose à 341.000 avec myélémie à 41 %, une forte splénomégalie et quelques adénopathies.

Sur la biopsie médullaire, il existait seulement une augmentation de la trame de réticuline ; la fixation splénique du fer radio-actif était modérée.

Après quelques leucophorèses, un traitement par l'hydroxy-urée était prescrit.

Cas n° 4 - F.G. - 33 ans.

Découverte en mai 1965, lors d'une numération systématique, d'une hyperleucocytose.

Dans le service, on note :

une splénomégalie modérée, 3.300.000 globules rouges, 2 % d'érythroblastes, 1,5 % de réticulocytes, anisocytose et poikilocytose ; 1.000.000 de plaquettes 26.000 à 32.000 leucocytes avec une myélémie à 16 %.

Dans la moëlle, hyperplasie granuleuse et mégacaryocytaire.

Cet aspect, retrouvé à la biopsie médullaire : hyperplasie myéloïde globale, à prédominance mégacaryocytaire et granuleuse ; densification du réseau réticulinique.

Le splénogramme montre une métaplasie érythromyéloïde : 51 % d'éléments granuleux, 6 % d'hémoblastes, 35 % d'érythroblastes.

Les clichés du squelette montrent l'épaississement des corticales au niveau des radius et une densification au niveau des humérus.

Au total, le diagnostic hésite entre leucémie myéloïde chronique et splénomégalie myéloïde. En faveur de cette dernière, on note : les déformations globulaires, l'hyperplasie mégacaryocytaire médullaire ? Cependant, il n'y a pas de fibrose vraie.

Le diagnostic n'était tranché que lors d'une 2e hospitalisation par la découverte d'un chromosome Philadelphie.

On notait, en outre, l'existence d'une importante érythropoïèse splénique, démontrée et au splénogramme par ponction, et à l'étude par le radio-fer rapide.

Mais la transformation aiguë survenait en mars 1966 et le malade décédait rapidement.

Cas n° 5 - G.S. - 39 ans.

Syndrome myélo-prolifératif dont le diagnostic le plus probable est celui d'une leucémie myéloïde chronique en transformation.

Premiers signes cliniques en février 1965 (asthénie, fébricule, douleurs scapulaires).

Une intervention en août 1965 pour kyste de l'ovaire, compliquée d'hémorragies, fait découvrir une anémie, une hyperleucocytose, et une thrombocythémie à 3.400.000.

L'hospitalisation ne pourra avoir lieu qu'en novembre.

Lorsqu'on voit la malade, il existe une fièvre modérée (entre 37 et 38) et une splénomégalie douloureuse qui atteint l'ombilic ; pas de syndrome hémorragique.

Le sang contient 3.500.000 globules rouges, peu dystrophiques, avec érythroblastose (5 %), 42.600 globules blancs dont 29 % de formes jeunes parmi lesquelles 20 % d'érythroblastes, 32 % de polynucléaires basophiles, 1.200.000 plaquettes dont certaines sont dysmorphiques.

La moëlle est riche, contenant : 32 % d'hémoblastes, 62 % de granuleux, 6 % de lymphocytes.

Les réactions cytochimiques sont négatives.

Ce tableau évoque donc, soit une splénomégalie myéloïde, soit une leucémie myéloïde chronique, toutes deux en transformation aiguë.

En faveur du 1er diagnostic :

- Le splénogramme et l'épreuve au fer rapide montrent que la rate exerce une grande activité érythropoïétique, que n'assure pas la moëlle osseuse.

Celle-ci s'avère fibreuse à la biopsie dont les conclusions sont :
"Myélofibrose avec début d'ostéosclérose".

- Le squelette est normal.

En faveur de la leucémie myéloïde chronique :

- L'existence d'une chromosomie Philadelphie,

- quant aux phosphatases alcalines, elles sont à 117 et ne permettent pas de trancher étant donnée la phase aiguë.

Cas n° 6 - M. M. - 57 ans -

L'affection a débuté en août 1964 : à cette date, il existait une volumineuse splénomégalie avec Hépatomégalie, une anémie modérée avec anisocytose, une leucocytose à 100.000 avec myélémie de 32 %. La moëlle est riche et granuleuse à la ponction. La rate riche, granuleuse avec 13 % d'Hémoblastes et 8 % d'érythroblastes.

En juillet 1964, la biopsie médullaire parlait de leucémie myéloïde chronique avec tendance à la fibrose (simple densification du tissu de soutien).

Une 2e biopsie médullaire, en 1965, (le malade était traité par le Busulfan depuis juillet 1964) révélait une fibrose interstitielle.

Enfin, en 1966, l'histologie médullaire montrait, dans une moëlle très pauvre, une fibrose diffuse avec picnose des éléments cellulaires.

Quant à l'épreuve au fer radio-actif, elle témoignait d'une importante activité érythroblastique de la rate avec fixation osseuse presque nulle.

Cas n° 7 - M. Y. - 68 ans

La maladie s'est révélée par des douleurs de l'hypocondre gauche et un prurit sine materia.

Cliniquement, la rate était volumineuse.

L'hémogramme montrait une leucocytose à 152.000 avec 48 % de formes jeunes, un chiffre de globules rouges et de plaquettes normal. La moëlle, riche, contenait 89 % de granulocytes.

La biopsie médullaire révélait une moëlle riche, granulocytaire, pauvre en éléments jeunes, avec une très nette tendance à la fibrose ; l'épreuve au fer radio-actif concluait à une métaplasie érythroïde de la rate avec aplasie médullaire.

Après quelques leucophorèses, la malade recevait de l'hydroxy-urée : en 15 jours, la leucocytose était à 3.000, la rate était normale.

Cas n° 8 - M. T. - 45 ans -

L'affection a débuté août 1966 par une altération de l'état général. La splénomégalie et l'hépatomégalie étaient importantes. La leucocytose était à 206.000 avec une myélémie à 33 %. Le myélogramme montrait une hyperplasie granuleuse à 85 %.

La biopsie médullaire concluait à une myélofibrose avec hyperplasie de la lignée granulocytaire.

Enfin l'étude isotopique révélait une grosse rate d'activité érythropoïétique modérée avec un os très peu actif.

Cas n° 9 - M. A. - 65 ans -

Leucémie myéloïde chronique découverte en août 1965 ; la rate était volumineuse, le foie augmenté de volume.

L'hémogramme montrait une hyperleucocytose à 356.000 avec myélémie à 47 % ; le chiffre des plaquettes était de 560.

A la biopsie médullaire, il existait une fibrose nette, et à l'épreuve au fer 59 une captation splénique considérable.

Le malade a été traitée par le Busulfan.

Cas n° 10 - P.R. - 31 ans -

Leucémie myéloïde chronique découverte en juillet 1965 et traitée par le Busulfan et de petites doses de prednisone.

En novembre 1965, la rate augmente de volume, la leucocytose est à 13.000 par mm³.

La biopsie médullaire pratiquée alors concluait : "Myélofibrose avec picnose des éléments hématopoïétiques".

Splénogramme et fer rapide montrent la métaplasie érythroblastique de la rate.

Une 2e biopsie médullaire, fait 3 mois plus tard, révélait une fibrose médullaire avec sclérose osseuse.

Le malade n'a pas été revu dans le service.

Cas n° 11 - P. H. - 33 ans -

Leucémie myéloïde chronique découverte en avril 1966 à l'occasion d'une douleur de l'hypocondre gauche et d'un amaigrissement. La première ponction sternale fait suspecter une transformation aiguë qui ne sera pas confirmée par les ponctions suivantes, mais on peut se demander si les formes courtes de la maladie ne se recrutent pas parmi les malades qui ont un certain secteur à taux de myéloblastes un peu élevé.

La leucocytose est initialement à 350.000.

La biopsie médullaire montre une moëlle riche très polymorphe, sans poussée leucosique, avec une tendance très nette à la fibrose et à l'ostéolyse.

L'épreuve au radio-fer concluait : métaplasie érythroblastique de la rate et grande pauvreté médullaire.

Cas n° 12 - P. E. - 13 ans -

Chez cette malade qui présentait une asthénie depuis février 1966, c'est en octobre 1966, à l'occasion d'une intervention pour un ongle incarné que l'on découvrait une splénomégalie extrêmement importante.

L'hémogramme montrait 2.500.000 globules rouges, 630.000 plaquettes et 396.000 globules blancs.

Biopsie médullaire : Hyperplasie myéloïde globale à prédominance granuleuse et mégacaryocytaire avec ébauche de fibrose (simple épaissement de la trame de réticuline).

Etude isotopique : os peu actif ; rate volumineuse qui fixe nettement le fer ; même le foie à une petite activité érythroblastique.

Cas n° 13 - P. H. - 77 ans -

Adressé dans le service en juin 1966 pour le diagnostic d'une hyperleucocytose avec myélémie et petite blastose.

Il existe une grosse rate très dure et un gros foie également dur dont l'hypertrophie porte surtout sur le lobe gauche.

Le sang contient 3.000.000 de globules rouges avec érythro-dystrophie et quelques érythroblastes,

40.000 globules rouges avec 24 % d'éléments jeunes dont 8 % blastes,

100.0000 plaquettes avec des macrothrombocytes.

La moëlle est pauvre avec 14 % d'hémoblastes.

- BIOPSIE MEDULLAIRE :

Moëlle extrêmement fibreuse contenant les 3 lignées, mais avec d'importants phénomènes de dégénérescence cellulaire et nombreux fibrocytes.

- PONCTION DE LA RATE - Métaplasie myéloïde nette, notion que confirme l'épreuve au fer rapide.

Pas revue après hospitalisation.

Cas n° 14 - S. J. - 40 ans -

La maladie a été découverte en avril 1966. La rate était de volume très augmenté. La leucocytose atteignait 370.000, et il existait 90 % d'éléments granuleux dans une moëlle très riche.

Biopsie médullaire : moëlle riche et polymorphe. L'aspect observé est celui d'une splénomégalie myéloïde typique avant l'apparition de la fibrose. C'est dans ces cas que doit être discuté du point de vue clinique et hématologique le diagnostic avec une leucémie myéloïde chronique.

Etude isotopique : érythropoïèse très vigoureuse dans la rate. Aucune activité osseuse.

TABLEAU I

100 BIOPSIES MEDULLAIRES		
Myélo Fibrose : 28	}	Réticuline : 8 Sclérose Collagène : 20

45 ETUDES DE LA FIXATION SPLENIQUE DU FER RADIO- ACTIF.		
Fixation forte :	19 cas	- 42 %
Fixation modérée :	8 cas	- 18 %
Fixation nulle :	18 cas	- 40 %

45 MALADES ONT EU UNE BIOPSIE MEDULLAIRE ET UNE ETUDE DE
LA FIXATION SPLENIQUE DU FER.

Myélo Fibrose et érythroblastose : 14 cas - 31 %

Myélo Fibrose sans érythroblastose : 2 cas - 6,4 %

Erythroblastose sans myélo Fibrose : 13 cas - 29 %

Ni érythroblastose ni myélo Fibrose : 16 cas - 35,6 %

TABLEAU 3

INFLUENCE DU TRAITEMENT

	Nombre de cas	<u>B.M.</u>		<u>Erythroblastose</u>	
		Réticuline	Fibrose collagène	Forte	Faible
NON TRAITES : 79	12	5	7	8	4
	11	0	0	8	3
	2	0	2	0	0
	16	0	0	0	0
	7	2	5	Etude	Non faite
	31	0	0	Etude	Non faite
ANTERIEUREMENT TRAITES 21	2	0	2	1	1
	2	0	0	2	0
	5	1	4	Etude	Non faite
	12	0	0	Etude	Non faite

Vu, le Président de Thèse :

Jean BERNARD

Vu, le Doyen de la Faculté :

G. BROUET

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

1 - BERNARD J. -

Maladies du Sang -
Editions Médicales Flammarion

2 - BOUSSER J., BILSKI-PASQUIER G., ZITTOUN R. -

Notions récentes sur la leucémie myéloïde chronique et son traitement
Bull. MEM. SOC. MED. HOP. PARIS 117. 665 (1966).

3 - BOWEN P., LOE C.S.N. -

Phi-chromosome in the diagnosis of chronic myelocytic leukemia :
report of a case with features simulating myelofibrosis.
BULL. J. HOPKINS HCSP. 113, 1 (1963).

4 - CZITOBER H. -

PROBLEME Und ergebnisse der knochenmarkbiopsie bei blutkrankheiten
BLUT 9, 104 (1963).

5 - DAMESHEK W., GUNZ F. -

Leukemia -- GRUNE and STATTON -
NEW-YORK-LONDON (1960)

6 - FORRESTER R.H., LOURO J.M. -

Philadelphia-chromosome abnormality in agnogenic myeloid metaplasia.
ANN. INT. MED. 64, 622. (1966).

7 - GILBERT H.S., WARNER R.R.P., WASSERMAN L.R. -

A study of histamine in myeloproliferative disease.
BLOOD 28, 795. (1966).

8 - HEATH C.W., MOLONEY W.C. -

The Ph1 chromosome in an unusual case of myeloproliferative disorder
associated with high levels of leukocyte alkaline phosphatase activity
HUM. CHROM. NEWSLETTER 12. 14. (1964).

- 9 - HUNSTEIN W., HARWERTH H.G., RAJU S. -

Biopische untersuchungen zur frage der therapiebedingten knochenmarkfibrosen bei der chronischen myeloischen leukämie.
MED. KLIN. 60, 991 (1965).

- 10 - INTROZZI P. -

Leucémie myéloïde.
ENCYCLOPEDIE MEDICO-CHIRURGICALE ;

- 11 - JACQUILLAT Cl., CHOME J., TANZER J., LASNERET J., BOIRON M., Jean BERNARD. -

Etude histologique de la moëlle osseuse prélevée par biopsie dans les splénomégalias myéloïdes primitives.
SEMAINE DES HOPITAUX 43, 2.269 (1964)

- 12 - KRAUSS S. -

Chronic myeloid leukemia with features simulating myelofibrosis with myeloid metaplasia.
CANCER. 19. 1.321 (1966).

- 13 - KRAUSS S., SOKAL J.E., SANDBERG A. -

Comparaison of Philadelphia chromosome positive and negative patients with chronic myelocytic leukaemia and myeloid metaplasia.
ANN. INT. MED. 61, 625 (1964).

- 14 - LINMAN J.W. -

Differential diagnosis of massive splenomegaly. Agnogenic myeloid metaplasia versus chronic granulocytic leukemia.
MED. CLIN. NORTH AMERICA 46, 49, (1962).

- 15 - MARCHAL G., DUHAÏEL G. -

Atlas de biopsies de la moëlle osseuse.
S.P.E.I. éditeur 1962.

- 16 - NAJEAN Y., DRESCH C. -

Diagnostic rapide de l'érythropoïèse extra-médullaire par enregistrement continu de l'activité osseuse, hépatique et splénique après injection de radio-fer.
N.R.F. HEMATOLOGIE 6, 399 (1966).

- 17 - OLINER H.R., SCHWARTZ F., RUBIO F., DAMESHEK W. -

Interstitial pulmonary fibrosis following Busulphan therapy.
AM. J. MED. 31, 134 (1961).

- 18 - RIEDER H. -

Die langjährige Mylerantherapie und ihre Nebenwirkungen.
PROC 7 TH CONGRESS EUR. SOC. HAEMAT. - LONDON (1959).

19 - SIALLEY R.V., TASSONI E., DURANT J.R. -

Chronic myeloid leukaemia and myelofibrosis.
LANCET 1966 N° 7.459 P. 393.

20 -- TANZER J. -

Renseignements apportés par quelques méthodes d'exploration nouvelles dans les syndromes myélo-prolifératifs chroniques.
ENTRETIENS DE BICHAT. 1966, 379.

21 - WINTROBE. -

Clinical Hematology - LEA ET FEBIGER
ED. - PHILADELPHIA 1961.

22 -- WOLF U. = MERKER H., BOCKELMANN W. -

Chromosomenuntersuchungen bei chronisch myeloischer Leukämie.
KLIN. WOCHEN. 44, 12.

19 - CHAIRMAN R.V., BOARD R.V., BOARD R.V.

CHAIRMAN R.V., BOARD R.V., BOARD R.V.
BOARD R.V., BOARD R.V., BOARD R.V.

20 - BOARD R.V.

BOARD R.V., BOARD R.V., BOARD R.V.
BOARD R.V., BOARD R.V., BOARD R.V.
BOARD R.V., BOARD R.V., BOARD R.V.

21 - BOARD R.V.

BOARD R.V., BOARD R.V., BOARD R.V.
BOARD R.V., BOARD R.V., BOARD R.V.

22 - BOARD R.V., BOARD R.V., BOARD R.V.

BOARD R.V., BOARD R.V., BOARD R.V.
BOARD R.V., BOARD R.V., BOARD R.V.

